

(19)



Bureau voor de
Industriële Eigendom
Nederland

(11) 1014289

(12) C OCTROOI⁶

(21) Aanvraag om octrooi: 1014289

(51) Int.Cl.⁷
A61K31/55, A61P5/30

(22) Ingediend: 04.02.2000

(41) Ingeschreven:
07.08.2001 I.E. 2001/10

(47) Dagtekening:
07.08.2001

(45) Uitgegeven:
01.10.2001 I.E. 2001/10

(73) Octrooihouder(s):
Dr. Marcel David Waldinger te Amstelveen.
Dr. Dave Henry Schweitzer te Den Haag.

(72) Uitvinder(s):
Dr. Marcel David Waldinger te Amstelveen
Dr. Dave Henry Schweitzer te Den Haag

(74) Gemachtigde:
Drs. F. Barendregt c.s. te 2280 GE Rijswijk.

(54) Het gebruik van farmaceutisch werkzame verbindingen die de 5-HT_{2C} receptor stimuleren en/of de 5-HT_{2A} receptor blokkeren.

(57) De uitvinding heeft betrekking op het gebruik van farmaceutisch werkzame verbindingen die, de 5-HT_{2C} receptor activeren, de 5-HT_{2A} receptor blokkeren en tevens een intrinsieke werking op de postsynaptische 5-HT_{2A} receptor bezitten voor de vervaardiging van een geneesmiddel voor orale toediening voor gebruik bij de behandeling van symptomen die worden opgewekt door oestrogeenvermindering ten gevolge van de door een verminderde functie van ovarie intredende menopauze, ten gevolge van ovariectomie of door plasma-oestrogenen verlagende of oestrogeen receptor blokkerende geneesmiddelen. Bij voorkeur bestaat de farmaceutische werkzame verbinding uit mirtazapine en/of mianserine, als zodanig of in de vorm van een zout, of in de vorm van een farmacologisch werkzaam metaboliet daarvan.

NL C 1014289

De inhoud van dit octrooi komt overeen met de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekeningen.

verminderde functie van de ovaria intredende menopauze, t.g.v. behandeling via ovariectomie of t.g.v. plasma-oestrogenen verlagende geneesmiddelen of oestrogeen receptor blokkerende geneesmiddelen.

Bij voorkeur bestaat de farmaceutische werkzame verbinding uit mirtazapine en/of mianserine, als zodanig of in de vorm van een zout, of in de vorm van een farmacologisch werkzaam metaboliet daarvan of een stof verwant aan of met gelijke werking op 5-HT_{2A} receptoren als voornoemde stoffen, of een stof met een activerende werking op de 5-HT_{2C} receptoren.

Opgemerkt wordt dat mirtazapine, of (RS)-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-2-methylpyrazino(2,1-a)pyrido(2,3-c) (2)benzazepine, bekend is als een antidepressivum. Bekend is voorts dat mirtazapine postsynaptische 5-HT_{2A} en 5-HT_{2C} blokkerende eigenschappen bezit.

Mianserine, ofwel 2-methyl-1,2,3,4,10,14b-hexahydro-di-benzo[c,f]pyrazino[1,2-a]azepine, is eveneens bekend als een antidepressivum. Mianserine bezit evenals mirtazapine een 5-HT_{2A} en 5-HT_{2C} receptor blokkerende werking met daarnaast een α_1 -receptor blokkerende werking.

Mirtazapine en mianserine verminderen de door een lage oestrogeen concentratie geïnduceerde hot flushes bij vrouwen derhalve waarschijnlijk door hun werking op de 5-HT_{2A} en 5-HT_{2C} receptoren. Zowel mirtazapine als mianserine hebben hierbij ook de eigenschap om de 5-HT_{2A} receptor minder gevoelig te maken doordat ze deze receptor downreguleren. De 5-HT_{2C} receptor wordt echter niet minder gevoelig gemaakt. Het netto resultaat is dan dat de 5-HT_{2C} gemedieerde effecten als gevolg van stimulatie door endogeen serotonine duidelijker tot expressie komen na toediening van mianserine, mirtazapine of een gelijkwaardige stof (Berendsen and Broekkamp 1991).

De in de volgende voorbeelden weergegeven gevallen zullen de uitvinding toelichten, zonder echter de beschermingsomvang daarvan te beperken.

Voorbeeld 1

Een 38 jarige vrouw leed aan typische menopausale klachten; n.l. tenminste 20 aanvallen per etmaal van hitte, blozen en zweten. Deze klachten werden intenser beleefd indien de patiënte zich opwond of gespannen was. Bloedonderzoek toonde een verhoogde FSH concentratie (20 U/l)aan, terwijl de LH concentratie lager was dan 10 U/l (premenopausale waarde). Behandeling met een laag gedoseerd oraal

1014209

anticonceptivum had geen effect. Derhalve werd de dosis van het anticonceptivum verhoogd tot 50ug ethinyloestradiol dd (Stederil 50®). Het behandelingseffect bleef echter, hoewel enigszins verbeterd, onvoldoende. Nader endocrinologisch onderzoek toonde geen klassiek endocrinologisch syndroom; zo werden faeochromocytoom, carcinoid, insulinoom, diabetes en hypertensie en mastocytose uitgesloten. Een behandeling met 15mg mirtazapine werd per exclusionem ingesteld nadat hierover informed consent van de patiënte werd verkregen. Na 14 dagen daalde het aantal warmte- en zweetaanvallen tot niet meer dan 4 per dag en kwamen 's nachts niet meer voor. Patiënte ondervond een volledig ongestoorde nachtrust en was hiermee zeer tevreden. Uit eigener beweging had zij Stederil 50® gestaakt zonder dat haar klachten toenamen.

13 Voorbeeld 2

Een 39 jarige vrouw leed aan typische menopauzale klachten; n.l. tenminste 10 aanvallen van hitte, blozen en zweten per etmaal. Deze aanvallen van hot flushes belemmerden haar zodanig in haar beroep dat zij haar werk nog met moeite kon uitvoeren. 's nachts kon zij er niet meer van slapen en moest telkens droog beddengoed gebruiken. Een 30 ug ethinyloestradiol bevattend oraal anticonceptivum (Microgynon 30®) had geen enkel effect. Endocrinologische ziekten (i.e. faeochromocytoom, carcinoid, insulinoom, diabetes en hypertensie) werden uitgesloten. Tijdens anamnese en lichamelijk onderzoek viel op dat patiënte, telkens toen zij emotioneel reageerde, op dat moment typische heftige klachten kreeg. Hierop werd een behandeling met 15mg mirtazapine per exclusionem ingesteld nadat hierover informed consent van de patiënte werd verkregen. Na 3 dagen daalde het aantal warmte- en zweetaanvallen tot niet meer dan 3 per etmaal. Patiënte ondervond voldoende nachtrust en was hiermee zeer tevreden. Op proef werd mirtazapine gestaakt waarop de klachten weer in volle hevigheid terug kwamen. Hervatten van mirtazapine leverde binnen 3 dagen weer hetzelfde goed resultaat.

35 Voorbeeld 3

Een 72 jarige vrouw leed aan dyspepsie welke niet reageerde op omeprazol behandeling. Sedert haar menopauze had zij last van hot flushes en daarmee gepaard gaande transpiratie aanvallen welke verergerden tijdens de periodes van gastritis. Endocrien paroxysmale

1014289

syndromen werden via bloed en urine onderzoek uitgesloten. Zij ging
 5 accoord met een behandeling van mirtazapine 30 mg/daags. Binnen 1
 week waren de hot flushes en transpiratie aanvallen verminderd in
 ernst en frequentie tot een voor de patient acceptabel niveau. Zij
 heeft mirtazapine 30 mg/daags meer dan 1 jaar ingenomen met een
 geleidelijk totaal verdwijnen van de hot flushes.

Voorbeeld 4

10 Een 46 jarige vrouw in de vroege menopauze leed aan ernstige
 hot flushes. Endocriene paroxysmale syndromen werden via bloed en
 urine onderzoek uitgesloten. Hormoon substitutie therapie was gecon-
 traindiceerd i.v.m ernstige mastopathie in de anamnese. Na informed
 consent werd zij behandeld met mirtazapine 30 mg daags. Binnen 1
 week behandeling met mirtazapine rapporteerde zij een aanzienlijke
 15 vermindering van de hot flushes.

Voorbeeld 5

20 Een 53 jarige vrouw in de menopauze leed aan ernstige hot
 flushes. Endocrien paroxysmale syndromen werden via bloed en urine
 onderzoek uitgesloten. Na informed consent werd zij behandeld met
 mianserine 30 mg daags. Na 2 weken behandeling bemerkte zij een
 klinisch relevante vermindering van de hot flushes die zowel in
 kwantitatief als kwalitatief opzicht waren verminderd.

25 **LITERATUUR**

Berendsen HHG, Broekkamp CLE. Behavioural evidence for
 functional interactions between 5-HT receptor subtypes in rats and
 mice. Br J pharmacol 1990; 101: 667-73

30 Berendsen HHG, Broekkamp CLE. Comparison of stimulus properties
 of fluoxetine and 5-HT receptor agonists in a conditioned taste
 aversion procedure. Eur J Pharmacol 1994; 253: 83-9

Bloom FE. Neuroendocrine mechanisms: Cells and systems. In:
 Yen, SSC, Jaffe RB (eds.), Reproductive Endocrinology, 3rd edition,
 W.B. Saunders Company, London, blz. 2-24

35 Casper RF, Graves GR, Reid RL. Objective measurement of hot
 flushes associated with the premenstrual syndrome. Fertil Steril
 1987; 47: 341-4

Dennerstein L. Well-being, symptoms and the menopausal
 transition. maturitas 1996; 23: 147-57

40 Kahn RS, Wetzler S, Asnis GM, Kling MA, Suckow RS, Van Praag

1014289

HM. Effects of m-chlorophenylpiperazine in normal subjects: a dose-response study. *Psychopharmacology* 1990; 100: 339-344

Rebar RW, Spitzer IB. The physiology and measurement of hot flushes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1284-1288

5 Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, Part 2: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. *J. Clin Psych* 1998; 59 (suppl.4): 15-24

Mazzola-Pomietto P, Aulakh C, Wozniak K, Hill J, Murphy D. Evidence that 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI)-
10 induced hyperthermia in rats is mediated by stimulation of 5-HT_{2A} receptors. *Psychopharmacology* 1995; 117: 193-199

Nagamani M, Kolver ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flushes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 561-5

15 Berendsen HHG, Broekkamp CLE. Attenuation of 5-HT_{1A} and 5-HT₂ but not 5-HT_{1C} receptor mediated behaviour in rats following chronic treatment with 5-HT receptor agonists, antagonists or antidepressants. *Psychopharmacology* 1991; 106: 219-224.

Berendsen HHG, Jenck F, Broekkamp CLE. Involvement of 5-HT_{1C}
20 receptors in drug-induced penile erections in rats. *Psychopharmacology* 1990; 101: 57-61.

1014289

C O N C L U S I E S

1. Het gebruik van farmaceutisch werkzame verbindingen die de 5-HT_{2C} receptor activeren, de 5-HT_{2A} receptor blokkeren en tevens een intrinsieke werking op de postsynaptische 5-HT_{2A} receptor bezitten voor de vervaardiging van een geneesmiddel voor orale toediening voor gebruik bij de behandeling van symptomen die worden opgewekt door oestrogeen vermindering ten gevolge van de door een verminderde functie van de ovaria intredende menopauze, ten gevolge van ovariectomie, of door plasma-oestrogenen verlagende of oestrogeen receptor blokkerende geneesmiddelen.
- 10 2. Gebruik volgens conclusie 1, waarbij de farmaceutisch werkzame verbinding bestaat uit mirtazapine en/of mianserine, als zodanig of in de vorm van een zout, of in de vorm van een farmacologisch werkzaam metaboliet daarvan.
- 15 3. Gebruik volgens conclusie 1 of 2, waarbij de symptomen bestaan uit hot flushes en verhevigde transpiratie-aanvallen.
4. Gebruik volgens een of meer der conclusies 1 of 3, waarbij het geneesmiddel bestaat uit een eenheidsdosering van 15 tot 60 mg/dag, bij voorkeur 15 tot 30 mg/dag mirtazapine of mianserine.
- 20 5. Gebruik volgens elk der voorgaande conclusies, waarbij het geneesmiddel zodanig wordt toegediend dat een dosering van 30 mg/dag mirtazapine tweemaal daags met een onderbreking van ten minste 6 uren wordt toegediend.

=====

1014289